

VERHALTEN DER HARNSÄUREPLASMASPIEGEL
BEI ORALER GABE VON
DESOXYRIBONUKLEINSÄURE UND
RIBONUKLEINSÄURE

CORNELIUS SOUCHAY

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554601_0071

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. W. SEITZ

VERHALTEN DER HARNSÄUREPLASMASPIEGEL
BEI ORALER GABE VON
DESOXYRIBONUKLEINSÄURE UND RIBONUKLEINSÄURE
Untersuchungen an Normouricämikern und Hyperuricämikern
unter purinfreier Formeldiät

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt

von

Cornelius Souchay

aus Oberstdorf

München 1973

Mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. N. Zöllner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 1. 1973



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1.0 Einleitung	1
1.1 Bedeutung und Vorkommen der in der Nahrung enthaltenen Purine	1
1.2 Problemstellung der Arbeit	2
2.0 Methodik	3
2.1 Versuchsplan	3
2.11 Gruppen	3
2.12 Formeldiät	3
2.13 Medikamente	3
2.14 zeitlicher Ablauf	4
2.2 Durchführung des Versuchs	5
2.21 Versuchspersonen	5
2.22 purinfreie Formeldiät	7
2.221 Aufteilung der Grundnahrungsbestandteile	7
2.222 Berechnung des individuellen Kalorien- bedarfes der Versuchspersonen	8
2.223 Bestandteile der Diät	9
2.224 Zubereitung der Formeldiät	10
2.225 Verträglichkeit der Formeldiät	11
2.23 orale Purinbelastung	12
2.231 Herkunft der DNS bzw. RNS, Puringehalt	12
2.232 Applikationsweise der DNS/RNS	12
2.24 Meßmethode	13
2.241 Bestimmung der Harnsäure im Serum, Kritik und Genauigkeit der Methode	13
2.242 Kontrolle von Kreatinin und Harnstoff	14
3.0 Ergebnisse	
3.1 Versuchsablauf, graphische Darstellung des Verhaltens der Hsr. -plasmaspiegel, Meßwerte	15
3.2 Normalpersonen, statistische Auswertung	19
3.3 Verhalten der Harnsäurespiegel der Hyperuricämiker	22
3.4 Regressionsbeziehungen und ihre graphische Darstellung	23

4.0 Diskussion

4.1 Bedeutung der enzymatischen Harnsäurebestimmung für die neueren Forschungen des Purinstoffwechsels	26
4.2 Einfluß der purinfreien Formeldiät auf den Harnsäureplasmaspiegel	26
4.3 Auswirkungen von oral verabreichten Purinen auf den Harnsäureplasmaspiegel	29
4.31 Versuche mit RNS	29
4.32 Versuche mit DNS	31
4.33 Versuche mit AMP/GMP	33
4.4 Hydrolyse und Resorption der Nukleinsäuren	34
4.5 Auswirkungen purinreicher Eiweißträger auf den Harnsäureplasmaspiegel	37
5.0 Zusammenfassung	41
6.0 Literaturverzeichnis	42

Lebenslauf

VERHALTEN DER HARNSÄUREPLASMASPIEGEL BEI ORALER GABE VON DESOXYRIBONUKLEINSÄURE UND RIBONUKLEINSÄURE

Untersuchungen an gesunden Normalpersonen und Hyperuricämikern unter purinfreier Formeldiät.

EINLEITUNG

1.0

Mit zunehmender Aufklärung der Stoffwechselwege der Harnsäure (36, 15) wurde erkennbar, daß die in der Nahrung enthaltenen Purine zu Harnsäure abgebaut werden und somit Einfluß auf den Harnsäureplasmaspiegel haben.

1.1

Bei den in der Nahrung vorkommenden Purinen handelt es sich um Teile der Nukleinsäuren, die integrierende Bestandteile aller Zellen sind, sowohl in der Form der hochpolymeren DESOXYRIBONUKLEINSÄURE und RIBONUKLEINSÄURE, als auch in Form freier Mononukleotide wie der energiereichen Adenosinphosphate.

Die DESOXYRIBONUKLEINSÄURE, abgekürzt DNS, im angelsächsischen Sprachgebrauch DNA, ist der Träger der genetischen Information, ihre Hauptlokalisation ist im Zellkern, in geringen Mengen findet sie sich auch in den Mitochondrien der Zelle.

Die RIBONUKLEINSÄURE, abgekürzt RNS, im angelsächsischen Sprachgebrauch RNA, dient der Biosynthese der Proteine, ihre Hauptlokalisation befindet sich im Cytoplasma, jedoch finden sich auch geringe Mengen im Zellkern. Rein chemisch unterscheiden sie sich, wie schon aus der Bezeichnung hervorgeht, durch eine Desoxy-Gruppe an der Ribose des Nukleosides und in einer Base. RNS enthält Uracil statt Thymidin.

Bedeutsamer aber für diesen Zusammenhang ist der sterische Aufbau: die DNS-Polynukleotidketten sind als Doppelhelices angeordnet, während die RNS einsträngig aufgebaut ist.

1.2

Bei der Durchsicht der Literatur über die Verwertung von DNS bzw. RNS aus der Nahrung im Harnsäurestoffwechsel ergibt sich, daß bisher kaum Untersuchungen über die Auswirkungen von DNS auf den Harnsäureplasmaspiegel gemacht worden sind. Es schien daher lohnend, eine Untersuchung über das Verhalten der Plasmaharnsäure unter DNS-Zufuhr, sowie zum Vergleich auch unter RNS-Zufuhr, an einem Kollektiv gesunder Versuchspersonen durchzuführen.

2.0 METHODIK

2.1

Versuchsplan

Um das gestellte Problem sowohl in den qualitativen wie auch quantitativen Aussagen genügend genau beantworten zu können, wurden folgende Versuchsbedingungen vorgesehen.

2.11

Gruppen

Es wurden zwei getrennte Gruppen von freiwilligen gesunden Versuchspersonen gebildet. Somit standen dann die Meßwerte zweier unabhängiger Meßreihen zur Verfügung, was bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse von Bedeutung ist (siehe Kap. 3.2).

2.12

Formeldiät

Da unter einer purinfreien Formeldiät, wie sie AHRENS jr. (2) angibt, sich eine, wie GRIEBSCH und ZÖLLNER (1970) (13) nachweisen konnten, wesentlich geringere Streubreite der Mittelwerte der Harnsäureplasmaspiegel ergibt als bei herkömmlicher Standarddiät, wurde bei diesem Experiment eine flüssige Formeldiät angewandt.

2.13

Medikamente

Jegliche Einnahme von Medikamenten und Substanzen, die die Harnsäurebildung oder -ausscheidung beeinflussen, war für die Dauer des Experiments verboten. Darunter fielen natürlich sämtliche Uricosurica oder Diuretica, aber auch bestimmte Analgetica sowie auch Alkohol.

2.14

zeitlicher Ablauf

Im zeitlichen Versuchsablauf waren fünf Abschnitte vorgesehen.

Zuerst erfolgte eine Beobachtung der Harnsäureplasmaspiegel unter Normalkost, wobei die Probanden ihre gewohnte Kost essen konnten. Hierfür waren 3 Tage vorgesehen.

Daran schloß sich die Periode I mit ausschließlich purinfreier Formeldiät an. Da dabei das Abfallen der Harnsäureplasmaspiegel bis auf das durch die endogen produzierte Harnsäure aufrecht erhaltene steady state abgewartet werden sollte, waren 10 Tage dafür veranschlagt. Frühere Beobachtungen (GRIEBSCH u. ZÖLLNER, 1970) (13) hatten gezeigt, daß 5 - 7 Tage dafür nicht ausreichen.

Die orale Purinbelastung erfolgte in zwei Stufen, Periode II mit 2g RNS/DNS pro Tag und Periode III mit 4g RNS/DNS pro Tag. Hierbei wurde auch jeweils der Eintritt eines steady state abgewartet, so daß diese beiden Abschnitte 20 Tage dauerten.

Den Abschluß des Versuches bildete noch ein zweitägiges Beobachtungsintervall unter purinfreier Formeldiät. Es sollte zeigen, wie rasch ein Rückgang der Harnsäureplasmaspiegel auf normale Werte eintritt.

Die Gesamtversuchsdauer betrug somit 36 Tage.

Einen Überblick über den Versuchsverlauf gibt folgende Übersicht.

Versuchsphase	1	2	3	4	5		
Belastungsstufe	-	0	I	II	0		
Menge der Belastung	-	-	2g	4g	-		
Art der Belastung	-	-	DNS	RNS	DNS	RNS	-
Nr. der Versuchspersonen	Normouricämiker		1	6	1	6	
			2	7	2	7	
			3	8	3	8	
	Hyperuricämiker		4	5	4	5	
Dauer in Tagen	3	11	7	12	2		
Versuchstag Nr.	1 - 3	4 - 14	15 - 21	22 - 33	34-36		
Basiskost	frei gewählt		purinfreie Formeldiät				

Übersicht über den Versuchsablauf

2.2

Durchführung des Versuches

2.21

Versuchspersonen

Trotz der großen persönlichen Einschränkungen und Belastungen, die die Teilnahme an diesem Ernährungsexperiment unter Formeldiät mit sich bringen würde, gelang es, acht gesunde Freiwillige dafür zu gewinnen.

Die Versuchspersonen hatten ein mittleres Alter von 24 Jahren, eine Durchschnittsgröße von 166 cm und ein durchschnittliches Gewicht von 65,7 kg.

Die statistischen Angaben über die Versuchspersonen sind aus nachfolgender Tabelle 1 zu entnehmen.

=====				
Versuchsperson	Alter	Größe	Gewicht	K. O. -fläche
Nr. Geschlecht	(Jahre)	(m)	(kg)	(m ²)

1 W. G. ♀	23	1.64	54.8	1.59
2 H. C. ♀	26	1.65	54.0	1.58
3 S. D. ♂	27	1.70	65.0	1.75
4 S. C. ♂	25	1.68	75.0	1.87
5 S. S. ♂	21	1.70	72.5	1.83
6 G. B. ♀	23	1.67	65.2	1.73
7 K. A. ♀	21	1.60	57.0	1.58
8 L. U. ♀	26	1.70	82.5	1.94

Mittelwert	24	1.66	65.7	1.74
=====				

Bei den Bestimmungen der Hasmaharnsäure unter Normalkost ergab sich, daß zwei der Versuchspersonen (S. C. Nr. 4 und S. S. Nr. 5) Harnsäurewerte über 6.5 mg% Hsr. aufwiesen und somit als Hyperuricämiker angesehen werden konnten. Es handelte sich dabei um zwei Brüder im Alter von 21 und 25 Jahren, in deren Familie ein Urgroßvater väterlicherseits manifest gichtkrank gewesen ist, und deren Vater mit 65 Jahren einen Harnsäurespiegel von 7.02 mg% Hsr.

aufwies, aber bisher klinisch völlig beschwerdefrei war.

Die übrigen Versuchspersonen wiesen normale Harnsäurespiegel auf. Die Harnsäurespiegel aller Versuchspersonen in allen Versuchsphasen sind in Tabelle 4 bei den Ergebnissen zu finden.

2.22

Purinfreie Formeldiät

Wegen der genannten Vorteile wurde eine halbsynthetische flüssige Formeldiät gewählt (im weiteren Text abgekürzt als FD.).

Solche Formeldiäten sind in den letzten 15 Jahren von AHRENS jr. (2) und im Arbeitskreis um WASLIEN ausgiebig geprüft worden. In unserer Arbeitsgruppe um ZÖLLNER sind in den letzten 5 Jahren ebenfalls viele Erfahrungen mit FD. gemacht worden (z. B. GRIEBSCH u. ZÖLLNER, 1970 (13), 1971 (14)).

2.221

Die Aufteilung der Grundnahrungsbestandteile wurde so gewählt, daß auf

Kohlehydrate 55%, Eiweiß 30%, Fett 15% der Calorien
=====

entfallen.

Dem konstanten Eiweißgehalt kommt besondere Bedeutung zu, da sowohl eiweißfreie Ernährung, wie auch Kostformen mit erhöhtem Proteingehalt den Hasmaharnsäurespiegel erhöhen (WASLIEN et al 1968 (31), BIEN et al 1953 (3), WILSON et al (1952) (33)).

Da nach McCARTHY et al (21) der Fett - Gehalt der Diät die Harnsäureclearance beeinflußt, wurde auch die Fettzufuhr konstant gehalten.

Die isocalorisch ausreichende Ernährung der Versuchspersonen ist gleichfalls sehr wichtig, da die katabolen Vorgänge beim Fasten eine

Erhöhung des Plasmaharnsäurespiegels mit sich bringen (MAC LACHLAN 1967 (19), ZÖLLNER 1960 (37)).

2.222

Um den Calorienbedarf der Einzelpersonen zu bestimmen, wurde zunächst anhand von Gewicht und Größe mit Hilfe der Tabellen von DU BOIS u. DU BOIS (8) bzw. den Nomogrammen aus diesen Werken in den GEIGY-Tabellen (11) die Körperoberfläche bestimmt. Unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Körperoberfläche wurde nach Angaben von ZÖLLNER in Thannhausers Lehrbuch (36) der Standardgrundumsatz festgelegt. Das 1,6fache des Standardgrundumsatzes wurde dann, entsprechend den Angaben in Thannhausers Lehrbuch, als Tagesumsatz angenommen.

Die Versuchspersonen hielten bei dieser isocalorischen Ernährung ihr Gewicht sehr gut konstant, was durch Wiegen regelmäßig überprüft wurde, so daß Korrekturen an der Calorienzufuhr nicht erforderlich waren.

Tabelle 2

Vers.	P. K. O.-fläche	Kalorienbedarf	Standardgrundumsatz	Arbeitsumsatz
lfd.Nr.	(m ²)	(kcal/m ² /h)	(kcal /24h)	(kcal/24h)
1	1.59	35.2	1343.23	2149.17
2	1.58	35.0	1327.20	2125.52
3	1.75	38.0	1566.00	2553.60
4	1.87	38.4	1723.40	2754.44
5	1.83	39.4	1730.45	2768.72
6	1.73	35.2	1461.50	2338.40
7	1.58	35.2	1334.80	2135.68
8	1.94	35.0	1629.60	2607.36

2.223

Zusammensetzung der Diät

Der Proteinträger der Diät war Magermilchsprühpulver mit einem Eiweißgehalt von 33%, einem Kohlehydratanteil von 47% und einem Wassergehalt von ca. 3 - 5%.

Der eigentliche Kohlehydratlieferant war MALTODEXTRIN^R der Firma MAIZENA, ein Gemisch von verschiedenen Oligosachariden, das den Vorteil der langsameren Resorption bei weniger intensiv süßem Geschmack gegenüber den früher verwendeten GLUCOSIN^R-Sorten hat. Der Kohlehydratanteil beträgt 94,5%, der Wassergehalt ca. 5,5%.

Als Fett fand gehärtetes Kokosfett Verwendung, jedoch erhielt jede Versuchsperson zusätzlich täglich 17,4g LIVIO^R Speiseöl, was 9g ungesättigten Fettsäuren entspricht und was bei den Fett-Calorien entsprechend berücksichtigt wurde.

Der hohe Gehalt des Milchpulvers an Elektrolyten und Mineralien deckte den täglichen Bedarf ausreichend, so daß eine zusätzliche Zufuhr nicht erforderlich war.

Die tägliche Zufuhr an Elektrolyten betrug bei einer durchschnittlichen Gabe von 275g Milchpulver:

Natrium 1450mg, Kalium 3300mg, Calcium 3300mg, Magnesium 300 mg, Chlor 3100mg, womit alle Elektrolyte durchaus im Bereich der als üblich geltenden Tagesmengen liegen (Angaben GEIGY-Tabellen (11)).

Der Vitaminbedarf wurde durch Gabe eines Multivitaminpräparates, und zwar teils durch SUPRADYN^R-Brausetabletten der Firma Deutsche Hoffmann La Roche, teils durch EUNOVA-Kapseln der Firma Wülling gedeckt, die auch Eisen, Kupfer, Mangan, Molybdän und Kobalt in ausreichender Menge enthalten.

2.224

Zubereitung der Formeldiät

Um die für die Zubereitung der Formeldiät-Portionen benötigten Mengen an Grundstoffen zu erhalten, wurde zunächst bestimmt, wieviel man braucht, um eine Portion Formeldiät mit der gewünschten Aufteilung (15% EW, 55% KH und 30% Fett, siehe 2.221) von dem Nährwert 100 kcal zu erhalten.

Für 15 kcal Protein braucht man, unter Berücksichtigung des physiologischen Brennwertes von 4,1 kcal/g Eiweiß, bei einem Proteingehalt von 33% und einem Wassergehalt von ca. 3% des verwendeten Milchpulvers, 11,36 g Milchpulver.

In diesen 11,36 g sind bereits 5,33g Kohlehydrate enthalten, so daß noch 8,97 g Maltodextrin^R hinzugegeben werden müssen, um auf 55 kcal Kohlehydrate zu kommen. Der physiologische Brennwert beträgt wiederum 4,1 kcal/g.

Für 30 kcal Fett braucht man bei einem physiologischen Brennwert von 9,3 kcal/g 3,24 g Kokosfett.

Wenn man jetzt den Tagesumsatz (um den Faktor 100 vermindert) mit den drei für 100 kcal errechneten Werten der Grundsubstanzen multipliziert, ergeben sich die für jede Person pro Tag benötigten Mengen. Tabelle 3

lfd. Nr.	Tagesumsatz	Milchpulver	Maltodextrin ^R	Kokosfett
Vers. P	(kcal/Pers./Tag)	(g)	(g)	(g)
1	2149,17	244,1	197,8	67,5 50,1*
2	2123,52	241,2	190,5	63,7 49,3
3	2553,60	290,0	229,0	80,2 62,8
4	2757,44	313,2	247,3	86,6 69,2
5	2768,72	314,5	248,3	87,0 69,0
6	2338,40	265,6	209,7	73,5 56,1
7	2135,68	242,6	191,6	67,1 49,7
8	2607,36	293,2	233,9	82,0 64,6

In der rechten Spalte bei der Angabe des Kokosfetts ist die tatsächlich verwandte Menge angegeben, bei der die Gabe des LIVIO^R-Speiseöls (17,4 g = 9 g ungesättigte Fettsäuren) berücksichtigt worden ist.

Bei der Zubereitung der Formeldiät wurden die abgewogenen Substanzen mit heißem Wasser in einem Mixer zu einem homogenen Brei verrührt und in Milchtüten abgefüllt, die dann verschlossen und mit der Nummer der Versuchsperson versehen wurden.

2. 225

Verträglichkeit, Nebenwirkungen

Der Brei hat einen fad-süßen Geschmack, der sich durch Zusatz von Gewürzen wie Zimt o. ä. etwas verbessern läßt; die Einhaltung einer FD für die Dauer von Wochen ist aber für die Versuchspersonen eine erhebliche psychische Belastung.

Zu dieser FD war noch der Genuß von Mineralwasser sowie Kaffee und Tee mit Süßstoff (um die Gesamtkalorien einzuhalten) und Kaugummi erlaubt. Einnahme von Medikamenten und Trinken von Alkohol wurde - wie vorgesehen - vermieden.

Die FD wurde im allgemeinen gut vertragen, hatte aber bei den meisten wegen des Mangels an Ballaststoffen eine milde Verstopfung zur Folge, die aber durch Gabe von Laxantien auf Pflanzenschleim- (Agiolax) oder Paraffin-Basis (Obstinol mild^R) gut zu regulieren war. Bei zwei Personen, Brüdern, führte die FD anfangs - wahrscheinlich wegen einer Lactose-Intoleranz - zu Durchfällen.

2.23

Gabe der DNS bzw. RNS

Für diesen Versuch verwendet wurde reine DNS der Firma WALDHOF, hergestellt aus Heringssperma, und RNS der Firma BOEHRINGER-Biochemica Tutzing, hergestellt aus Bäckerhefe.

Von den Nukleinsäuren liegt die Analyse auf Gesamtstickstoff und Phosphor vor. Daraus ergibt sich nach den Angaben von ZAHN (34) das Verhältnis der Nukleotide wie folgt. Die Zahlen beziehen sich auf mol Basen pro 100 mol Phosphor.

Bei der DNS verhalten sich

Adenin : Guanin : Thymidin : Cytidin : Methylcytidin wie
29 : 22 : 27 : 20 : 2

Der Anteil der Purinbasen beträgt somit 51% der Basen,
bzw. 109mg Purinstickstoff pro g DNS

Bei der RNS verhalten sich

Adenin : Guanin : Uracil : Cytidin wie
27 : 27 : 24 : 23

Der Anteil der Purinbasen beträgt somit 54% der Basen,
bzw. 114mg Purinstickstoff pro g RNS.

Die Substanzen lagen rein als Pulver vor.

In der ersten Belastungsstufe wurde je 2g pro Tag, in der zweiten Belastungsstufe je 4g pro Tag gegeben.

Die Applikation erfolgte in Oblatenkapseln. In je 6 bzw. 12 Kapseln wurde die Tagesmenge direkt eingewogen, wobei das Kapselengewicht durch "Taraeinstellung" der Waage auf 0 berücksichtigt wurde. Die Meßgenauigkeit der Waage (Fa. Mettler) beträgt
± 0,1 mg.

Jeder Proband erhielt seine Tagesration in einer mit Datum und Name gekennzeichneten Tüte, damit Verwechslungen und Irrtümer ausgeschlossen werden konnten.

Die Einnahme erfolgte über den Tag verteilt, etwa nach dem Schema 8, 12, 16, 20 Uhr. Die letzte Einnahme mußte während der ganzen Versuchsdauer bis 20 Uhr eingenommen sein, damit sichergestellt war, daß bis zur Blutentnahme zur Harnsäurebestimmung morgens 7 Uhr jeweils ein gleichgroßer Zeitraum von ca. 11 Stunden vergangen war.

2.24

Meßmethode

2.241

Das Blut wurde immer zur gleichen Zeit morgens um 7 Uhr als Nüchternblut aus einer Armvene entnommen, ein Zentrifugenglas voll ca. 10 ml. Nach vollständiger Gerinnung wurde durch Zentrifugieren in einer Kältezentrifuge das Serum gewonnen und sogleich mit der Harnsäurebestimmung begonnen. Das verbleibende Serum wurde im Kühlschrank für die weiteren Messungen aufgehoben.

Die Bestimmung der Harnsäure erfolgte enzymatisch nach PRAETORIUS und POLSKEN (27), (28), in der Modifikation nach MÖLLNER (38), (22).

Als Enzympräparat wurde URICASE-Löwens^R verwendet. Abweichend von der Originalmethode wurde die Uricase in der Gebrauchslösung 1:200 statt 1:100 verdünnt, um niedrigere Eigenextinktionen des Enzyms zu bekommen, was die Genauigkeit der Methode in keiner Weise beeinträchtigt.

Die Doppelbestimmungen, wie auch die Bestimmung geeichter Testseren wie MONITROL^R mit 8mg% Hsr. der Firma Dade oder VERSATOL^R mit 3mg% Hsr. der Firma Goedecke ergaben im Blindversuch Abweichungen von weniger als 5% (5% entsprechen der max. zulässigen Abweichung der Testseren). Das Phömeter Zeiss M4 Q III wurde für alle Bestimmungen benutzt.

Bei den laufenden Bestimmungen der Harnsäure wurde stets ein Testserum mitbestimmt, um etwaige systematische Fehler rechtzeitig zu erkennen.

2.242

Kontrolle von Kreatinin und Harnstoff

Des weiteren wurden ständig Serum - Harnstoff und Serum-Kreatinin bestimmt als Kontrolle für uneingeschränkte Nierenfunktion.

Eine normale Nierenfunktion war bei allen Versuchspersonen bei der Beobachtung unter Normalkost durch Clearanceprüfung festgestellt worden. Die Harnstoff- und Kreatininwerte blieben auch während der gesamten Versuchsdauer bei allen Versuchspersonen im Normbereich.

Diese Bestimmungen erfolgten im Autoanalyser der Klinik (Firma Technikon Co. Ltd. London, Baujahr 1969) nach den Methoden von JAFFE in der Modifikation nach STEVENS et al (30) bei Kreatinin und MARSCH et al (20) beim Harnstoff.

3.0 ERGEBNISSE

3.1

Die einzelnen Meßwerte sind in der nachfolgenden Tabelle 4 dokumentiert. Einen orientierenden Überblick über das Verhalten der Harnsäureplasmaspiegel sowohl der Normalpersonen wie auch der Hyperuricämiker geben die folgenden Abbildungen 1 und 2. Die kurze statistische Wertung der Ergebnisse der einzelnen Versuchsphasen erfolgt im Kapitel 3.2.

Unter der purinfreien Formeldiät fallen die Harnsäureplasmaspiegel im Verlauf von 7 Tagen kontinuierlich ab und erreichen am 8., 9. und 10. Tag das steady state der endogenen Harnsäure.

Mit Einsetzen der Purinbelastung steigen die Werte dann wieder steil an, wobei auffällt, daß die RNS-Belastung einen wesentlich stärkeren Anstieg zur Folge hat als die DNS-Belastung. Dieser Befund läßt sich während der ganzen Dauer der Purinbelastung in beiden Belastungsstufen erheben.

Nach Absetzen der Purinbelastung fallen die Harnsäureplasmaspiegel rapide ab, wobei auffällig ist, daß bereits nach 2 Tagen wieder normale Spiegel erreicht sind, wogegen 10 Tage Purinfreiheit erforderlich waren, um das endogene Hsr. steady state im Plasma zu erreichen.

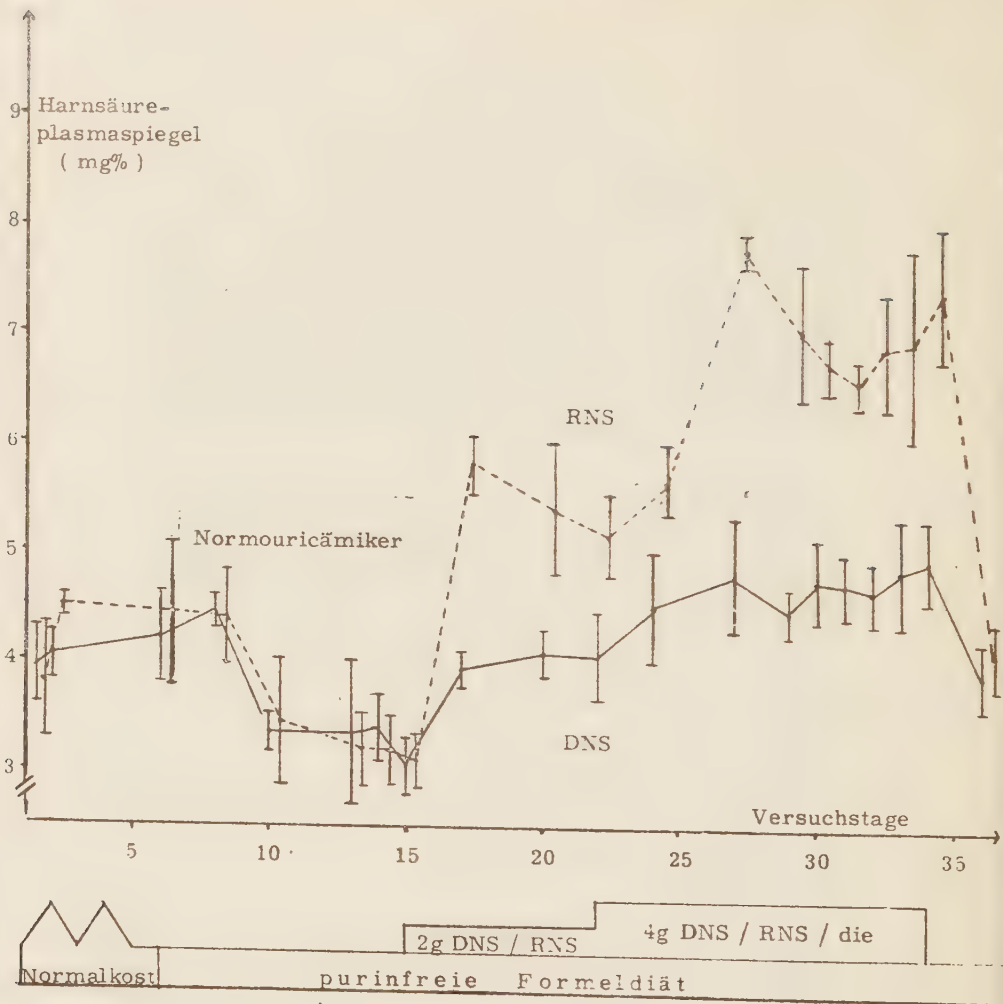


Abbildung 1

Die Harnsäureplasmaspiegel von Normalpersonen unter Belastung mit Nukleinsäuren.

Dargestellt ist das Verhalten der Mittelwerte, die senkrechten Striche geben die Standardabweichung des Mittelwertes an.

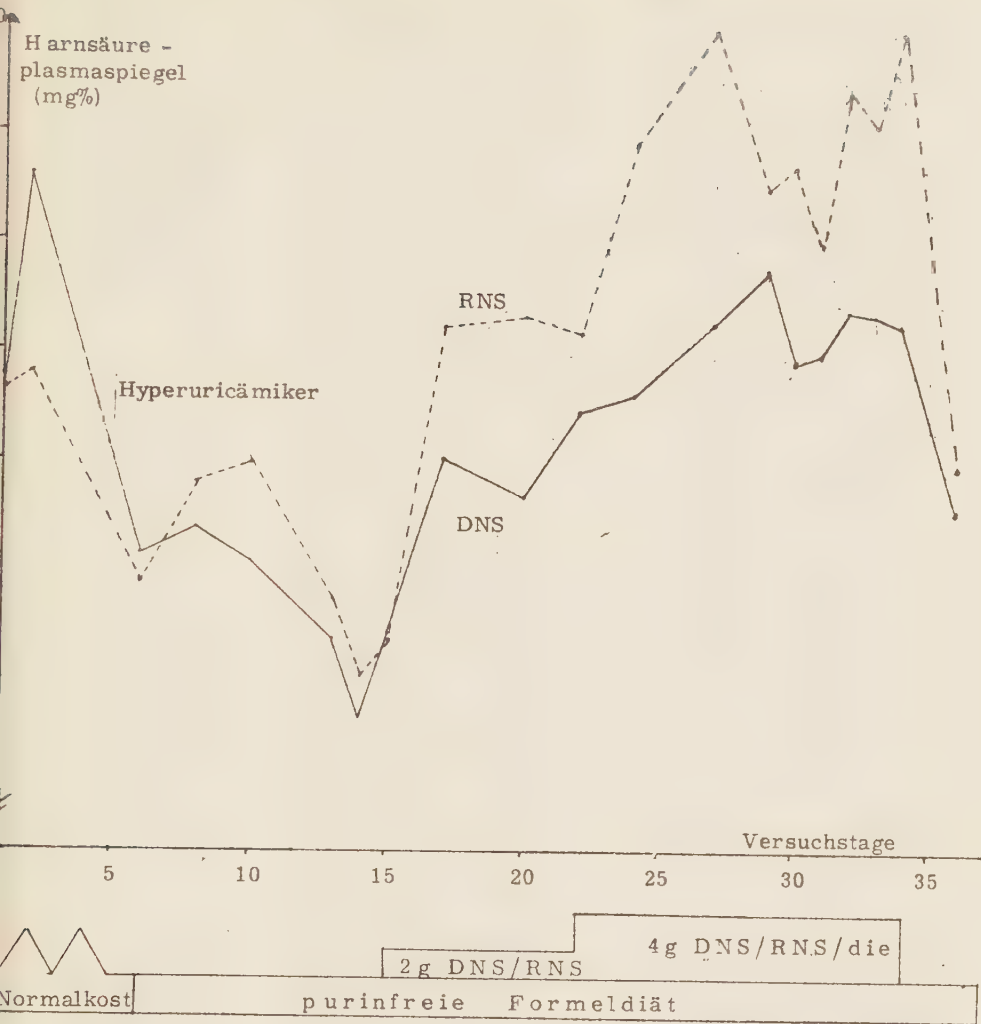


Abbildung 2

Das Verhalten der Harnsäureplasmaspiegel von zwei
Hyperuricämikern unter Belastung mit Nukleinsäuren.

Pur.-Angabe		keine										2g										4g									
Basisdiät		Normalkost					purinfrei					Formeldiät																			
Versuchstag Nr.		1	2	6	8	10	13	14	15	17	20	22	24	27	29	30	31	32	33	34	36										
Vers. Pers. 1		3,60	3,75	3,55	4,20	3,30	2,05	3,05	2,65	3,65	4,05	3,45	3,50	4,65	5,15	4,15	4,65	4,95	4,90	4,90	3,10										
Vers. Pers. 2		3,65	3,85	4,30	4,45	3,05	3,65	3,10	2,95	4,10	3,70	3,70	4,10	3,65	4,35	4,55	4,15	4,10	3,80	4,20	4,25										
Vers. Pers. 3		4,70	4,50	4,90	4,75	3,60	4,40	4,30	3,55	4,05	4,50	4,95	5,90	6,10	3,95	5,75	5,55	4,80	5,85	5,70	4,40										
DNS Mittelwert $\bar{x}$		3,98	4,03	4,25	4,47	3,32	3,36	3,48	3,05	3,93	4,08	4,03	4,50	4,80	4,48	4,81	4,78	4,62	4,85	4,94	3,92										
s $\bar{x}$		0,29	0,19	0,32	0,13	0,130	0,56	0,33	0,21	0,11	0,19	0,38	0,58	0,57	0,28	0,39	0,33	0,21	0,48	0,35	0,33										
s		0,51	0,33	0,55	0,22	0,22	0,98	0,57	0,37	0,20	0,33	0,66	1,02	1,00	0,49	0,68	0,58	0,37	0,83	0,61	0,58										
Vers. Pers. 4		6,65	3,60	5,15	5,40	5,10	4,40	3,70	4,45	6,05	5,70	6,50	6,65	7,30	7,80	6,95	7,05	7,45	7,40	7,30	5,60										
Vers. Pers. 6		4,30	1,95	3,70	4,35	3,80	2,80	3,05	3,50	5,75	6,75	5,75	6,40	8,10	8,10	7,00	7,00	7,40	8,45	8,15	3,75										
Vers. Pers. 7		2,85	4,60	3,50	3,65	2,25	2,80	2,70	2,55	3,45	4,20	4,40	5,50	7,00	5,85	6,20	6,30	5,70	4,85	6,60	3,85										
Vers. Pers. 8		4,35	4,80	6,10	5,20	4,40	3,95	3,80	3,15	6,20	5,20	5,25	5,00	8,15	7,05	6,90	6,23	7,40	7,40	7,00	4,70										
RNS Mittelwert $\bar{x}$		3,83	4,78	4,43	4,40	3,48	3,18	3,15	3,06	5,80	5,38	5,13	5,63	7,75	7,00	6,70	6,52	6,83	6,90	7,35	4,10										
s $\bar{x}$		0,40	0,08	0,68	0,36	0,52	0,31	0,26	0,22	0,17	0,60	0,32	0,33	0,31	0,52	0,20	0,20	0,45	0,87	0,45	0,24										
s		1,70	0,14	1,18	0,63	0,91	0,54	0,46	0,39	0,39	1,04	0,55	0,58	0,53	0,91	0,35	0,34	0,80	1,51	0,79	0,42										
Vers. Pers. 5		6,75	3,85	4,90	5,80	6,00	4,75	4,05	4,40	7,25	7,35	7,20	8,95	10,35	8,55	8,75	8,05	9,15	9,15	10,05	6,00										

Tabelle 4 :

Einzel- und Mittelwerte

der Harnstureplasmaspiegel

s $\bar{x}$ = Standardabweichung
des Mittelwerts

s = Standardabweichung

15. VT Werte noch von purinfreier Periode - Beginn der Belastung mit
2g DNS/RNS/Tag.22. VT Werte noch von 2g-Belastung
- Beginn der Belastung mit
4g DNS/RNS/Tag.34. VT Werte noch von 4g-Belastung
- ab jetzt wieder ausschließlich
purinfreie Formeldiät.

3.2

Statistische Wertung der Ergebnisse

Wie schon im Versuchsplan erwähnt, wurde bei der Planung des Experimentes angestrebt, durch geeignete Versuchsanordnung eine statistische Erhärtung des Ergebnisses zu erzielen.

Die gesamte statistische Auswertung erfolgte nach den in der "DOKUMENTA-GEIGY Wissenschaftliche Tabellen" (11) angegebenen Verfahren.

Gewählt wurde das Verfahren, das davon ausgeht, daß es sich um zwei voneinander unabhängige Meßreihen handelt, wobei eine Kontrollgruppe (RNS-Belastung) mit einer anderen Gruppe (DNS-Belastung) verglichen wird. In Frage gekommen wäre auch die Prüfung auf Paardifferenzen, wobei die einzelnen Versuchspersonen nacheinander mit DNS und RNS zu belasten gewesen wären, was aber wegen der langen Zeit, die für die jeweiligen steady state benötigt werden, eine unzumutbare Versuchsdauer ergeben hätte, so daß dieses Verfahren nicht verwendet werden konnte.

Die Überprüfung, ob die - bei gleichen Versuchsbedingungen und gleicher oraler Belastung mit vergleichbaren Mengen von Purin in den Nukleinsäuren - gemessenen Unterschiede zufälliger Natur sind, erfolgte nach dem t-Test.

Der Prüfquotient für die Signifikanz-Schranken wurde der Zahl der Stichproben entsprechend in den Tafeln der Student-Verteilung aufgesucht, wobei bei der geringen Zahl ($n = 6$) nicht in jedem Versuchsabschnitt eine sichere Signifikanz nachweisbar ist. Da die Einteilung der Versuchspersonen nach der Reihenfolge ihrer Teilnahmeerklärungen erfolgt war, kann die Zusammensetzung der Gruppen als unausgewählt betrachtet werden.

Verhalten der Plasmaharnsäurespiegel in den einzelnen Versuchphasen

Unter Normalkost zeigen die Harnsäureplasmaspiegel ein unübersichtliches Bild. Die Streubreite der Mittelwerte ist erheblich. Mit Einsetzen der purinfreien Formeldiät fallen die Werte erheblich ab, und auch die Standardabweichung der Mittelwerte wird kleiner.

Am 15. Versuchstag vor Beginn der Purinbelastung beträgt der Mittelwert für die Gruppe der Versuchspersonen, die mit DNS belastet werden soll, $3,05 \pm 0,21 \text{ mg\% Hsr. } (\bar{x} \pm s\bar{x})$. Die für RNS-Belastung vorgesehene Gruppe hat als Mittelwert $3,06 \pm 0,22 \text{ mg\% Hsr.}$ Bei Anwendung des t-Testes ergibt sich ein probit $p \leq 0,975$ für die Unterschiedlichkeit der Gruppen, d.h., sie sind als gleich anzusehen.

Mit Beginn der ersten Belastungsstufe von 2g DNS bzw. 218mg Purin N bei der einen und 2g RNS bei der anderen Gruppe steigen die Harnsäureplasmaspiegel steil an.

Am 17. Versuchstag bzw. nach zwei Tagen Belastung ergeben sich folgende Werte:

DNS $3,93 \pm 0,11 \text{ mg\% Hsr.}$

RNS $5,80 \pm 0,17 \text{ mg\% Hsr.}$

Der augenfällige Unterschied ist dabei auch hoch signifikant $p \leq 0,005$.

Nach weiteren 5 Tagen am 22. Versuchstag, am Ende der ersten Belastungsstufe, ist der Wert für DNS noch etwas angestiegen, der Wert für RNS hingegen leicht gefallen:

DNS $4,03 \pm 0,38 \text{ mg\% Hsr.}$

RNS $5,13 \pm 0,32 \text{ mg\% Hsr.}$

Der Unterschied ist mit einem $p \leq 0,10$ nicht sicher signifikant.

Bei der zweiten Belastungsstufe mit 4g DNS bzw. RNS pro Tag erreichen die Werte nach 5 Tagen Belastung am 27. Versuchstag ein Maximum:

DNS $4,80 \pm 0,57$ mg% Hsr.

RNS $7,75 \pm 0,31$ mg% Hsr.

Der Unterschied ist mit $p \leq 0,02$ signifikant.

Im weiteren Verlauf fallen die Werte leicht, steigen dann aber wieder an und betragen nach weiteren 7 Tagen, am 34. Versuchstag, im steady state der zweiten Belastungsstufe:

DNS $4,94 \pm 0,35$ mg% Hsr.

RNS $7,35 \pm 0,45$ mg% Hsr.

Der Unterschied ist mit $p \leq 0,025$ signifikant.

In den letzten beiden Tagen des Versuches, ohne Nukleinsäurebelastung, aber noch unter weitergeführter Formeldiät fallen die Werte der Plasmaharnsäure steil ab:

Gruppe 1 DNS $3,92 \pm 0,33$ mg% Hsr.

Gruppe 2 RNS $4,10 \pm 0,24$ mg% Hsr.

Mit $p \leq 0,975$ ist die Wahrscheinlichkeit sehr groß, daß der Unterschied zwischen den Gruppen zufällig ist, d.h., der Unterschied ist sicher nicht signifikant, wie bereits vor der Nukleinsäurebelastung. Die Gruppen sind wieder als gleich zu betrachten.

Wenn man diese Aussage nochmals kurz zusammenfaßt:

Der Unterschied der Auswirkung von DNS gegenüber der von RNS auf den Harnsäureplasmaspiegel ist nicht zufälliger Natur.

3.3

Verhalten der Hyperuricämiker

Bei den beiden Hyperuricämikern waren die Auswirkungen der Purinbelastung ähnlich wie bei den Normouricämikern, jedoch lagen die Werte entsprechend höher.

Am Ende der purinfreien Periode war der Hsr.-Plasmaspiegel der Versuchsperson Nr. 4 (die später DNS verabreicht bekam) auf 4,45 mg% abgesunken, bei der Versuchsperson Nr. 5 (die später RNS verabreicht bekam) auf 4,40 mg%. Die beiden Hyperuricämiker liegen somit schon bei absolut purinfreier Diät ca. 1 mg% höher als vergleichbare Normouricämiker. Bei Nukleinsäurenbelastung steigen die Werte dann sehr viel steiler an, nach 2 Tagen unter 2g DNS bzw. RNS auf 6,05 mg% Hsr. bzw. 7,25 mg% Hsr. Nach weiteren 5 Tagen am Ende der ersten Belastungsstufe wurden 6,50 mg% unter DNS und 7,20 mg% unter RNS erreicht.

In der zweiten Belastungsstufe mit 4g DNS bzw. RNS stiegen die Werte der erhöhten Purinbelastung entsprechend nochmals und erreichten nach 12 Tagen 7,30 mg% unter DNS und den exzessiv hohen Wert von 10,05 mg% unter RNS.

In der abschließenden purinfreien Periode sank bei Versuchsperson Nr. 4 der Plasmaharnsäurespiegel auf 5,60 mg% ab, bei Versuchsperson Nr. 5 ging er auf 6,00 mg% zurück.

3.4

Regression zwischen Purinbelastung und Harnsäureplasmaspiegel

Wenn man von der Voraussetzung ausgeht, daß sich bei konstanter Belastung mit Purinen in der Nahrung ein steady state für den Harnsäureplasmaspiegel einstellt, so kann man dafür eine Regressionsbeziehung aufstellen.

Wie schon andere Untersucher bei RNS-Belastungsversuchen feststellten, ist die Regressionsbeziehung bis zu einer Belastung von 4g RNS pro Tag mit sehr guter Näherung linear (GRIEBSCH und ZÖLLNER 1970 (13), CALLOWAY 1969 (6)). Ein Untersucher, ENDOZIEN 1969 (9), gibt sogar Linearität bis 6gRNS pro Tag an .

Aus diesem Grund wurde auch hier eine lineare Regression aufgestellt. Die Berechnung erfolgte nach den bekannten Verfahren, wie sie in den Wissenschaftlichen Tabellen von GEIGY (11) angegeben sind.

Um eine einheitliche Beziehung herzustellen, wurde die Nukleinsäuremenge auf ein Körpergewicht von 70 kg bezogen. Für die Rechnung verwendet wurden die Werte im steady state in den einzelnen Versuchsphasen (siehe vorheriges Kapitel).

Für RNS ergibt sich die Beziehung:

$$Y = 3,25 + 0,9 \times (gRNS)$$

Für DNS lautet die Beziehung:

$$Y = 3,06 + 0,4 \times (gDNS)$$

Das heißt, daß bei RNS-Gabe in der Nahrung der Harnsäureplasma Spiegel mit 0,9 mg% Hsr. pro gRNS mehr als doppelt so stark ansteigt gegenüber dem Anstieg von 0,4 mg% Hsr. pro gDNS.

Bei den beiden Hyperuricämikern lautet die Beziehung:

$$Y = 4,40 + 1,46 \times (gRNS)$$

und

$$Y = 4,65 + 0,8 \times (gDNS)$$

Die Regressionen sind in Abbildung 3 graphisch dargestellt.

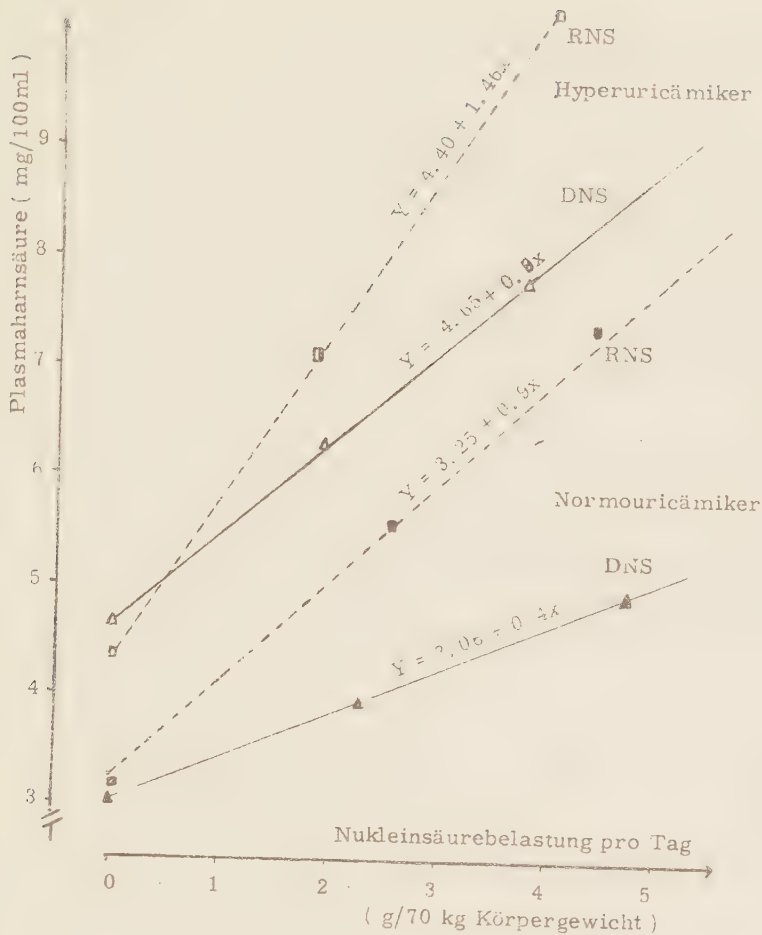


Abbildung 3

Lineare Regressionen zwischen Purinbelastung mit Nukleinsäuren und Harnsäureplasmaspiegel bei Normalpersonen und Hyperuricämikern .

4.0 DISKUSSION

4.1

Bedeutung der enzymatischen Harnsäurebestimmung für die neueren Forschungen des Purinstoffwechsels

Bei allen Untersuchungen über die Plasmaharnsäure oder die renale Harnsäureausscheidung ist es sehr wichtig, nach welcher Methode die Harnsäure bestimmt wurde.

Die alte, von FOLIN (10) angegebene colorimetrische Methode mit der Reduktion von Phosphorwolframsäure zu einem blauen Farbstoff oder die Methode von BROCHNER-MORTENSEN (5) sind für wissenschaftliche Untersuchungen nicht genau und spezifisch genug, zudem besteht auch keine Korrelation zwischen den mit diesen Methoden erzielten Ergebnissen und den nach den modernen enzymatischen Methoden erhaltenen (ZÖLLNER 1967 (34)).

Die enzymatische Methode der Harnsäurebestimmung nach PRÄTORIUS und POULSEN (27, 22) in der Modifikation nach ZÖLLNER 1963 (38, 22) muß heute als die Standardmethode für wissenschaftliche Untersuchungen gelten.

Da auch im Ausland, insbesondere in den USA, England und den skandinavischen Ländern mit diesen enzymatischen Methoden gearbeitet wird, ist ein Vergleich der Ergebnisse im internationalen Schrifttum über diesen Forschungsbereich mit unseren Ergebnissen möglich.

4.2

Einfluß der purinfreien Formeldiät auf den Harnsäureplasmaspiegel

Mit diesen enzymatischen Methoden wurden auch die Normwerte für die Plasmaharnsäure bestimmt. ZÖLLNER 1963 (38) gibt in

seiner Untersuchung an 384 Blutspendern für Männer einen Mittelwert von 4,86 mg% Hsr. und für Frauen einen Mittelwert von 4,05 mg% Hsr. an. Als klinisch zweckmäßigen Normalbereich nennt er Werte zwischen 2,65 und 6,80 mg% Hsr. für Männer, zwischen 2,0 und 6,35 mg% Hsr. für Frauen. Die obere Grenze des Normalbereichs liegt in der Nähe des Wertes, von dem ab Gicht beobachtet wird. Im allgemeinen ist mit Gicht nur bei Werten oberhalb von 6,5 mg% Hsr. zu rechnen.

Bei dieser Untersuchung lag der Mittelwert der fünf an diesem Versuch teilnehmenden Frauen in der Vorphase bei normaler Kost bei 4,07 mg% Hsr. Bei den männlichen Versuchspersonen wies eine mit 4,60 mg% Hsr. einen normalen Harnsäurespiegel auf, während die beiden bereits erwähnten anderen männlichen Versuchspersonen mit 7,21 mg% Hsr. als Mittelwert während der Vorphase deutlich über dem Normalbereich lagen.

Während der Gabe der purinfreien Formeldiät sinkt der Plasmaharnsäurespiegel ab. Wenn man die Werte der hier untersuchten Gruppe mit anderen Veröffentlichungen vergleicht, ergibt sich:

Untersucher	Jahr	Plasmaharnsäurespiegel (Mittelwert)
WASLIEN et al (31)	1968	4,9 mg%
GRIEBSCH et al (13)	1970	4,27 mg%
eigenes Ergebnis	1970	3,27 mg%

Dies sind die Werte nach 5 Tagen purinfreier Formeldiät bei allen drei Untersuchungen.

Wenn man die Formeldiät noch weiter verabreicht, sinkt der Harnsäurespiegel sogar noch tiefer. Nach weiteren 5 Tagen lag der Mittelwert bei dieser Untersuchung bei 3,06 mg% Hsr., bei der Untersuchung von GRIEBSCH et al (13) 1970 lag der Mittelwert nach insgesamt 10 Tagen purinfreier Formeldiät bei 3,14 mg% Hsr.

Bei den Hyperuricämikern ist das gleiche zu beobachten, jedoch lassen sich die tiefen Spiegel der Normalpersonen nicht erreichen. Unter Normalkost schwanken hier die Werte zwischen 6,65 und 8,60 mg% bei einem Mittelwert von 7,21 mg% und betragen nach 10 Tagen purinfreier Formeldiät 4,40 bzw. 4,45 mg% Hsr.

Aus diesen Befunden läßt sich der Schluß ziehen, daß auch bei hyperuricämischen Werten mit einer purinarmen Diät der Harnsäureplasmaspiegel zu senken ist.

Wie lange jedoch ein Patient bereit sein wird, sich den drastischen Maßnahmen einer purinfreien Formeldiät zu unterwerfen, sei im Zeitalter einer hochwirksamen medikamentösen Gichttherapie dahingestellt. Jedoch gibt es auch Diätanleitungen für Gichtkranke oder familiäre Hyperuricämiker, die, ähnlich den Diätplänen für Diabetiker, noch eine verhältnismäßig abwechslungsreiche Kost bei relativer Purinarmut der verwendeten Nahrungsmittel ermöglichen. Als Beispiel seien nur die Diätempfehlungen von ZÖLLNER (39) "Diät bei Gicht und Harnsäuresteinen" erwähnt. In der Praxis spielt die Diät bei der Behandlung der Gicht nur mehr eine untergeordnete Rolle, seit durch die sehr wirksamen Medikamente (Uricosurica, Xanthinoxidasehemmer) eine Senkung des Harnsäureplasmaspiegels möglich ist.

Jedenfalls läßt sich durch die gleichzeitige Einhaltung einer vernünftigen purinar men Diät eine Einsparung an Medikamenten erreichen und damit auch eine Verringerung der Nebenwirkungen derselben erzielen.

Der nach längerer Verabreichung von purinfreier Formeldiät erreichte Harnsäureplasmaspiegel bleibt nach 10 Tagen ziemlich konstant, d.h., die endogen gebildete Harnsäure hat mit der täglich ausgeschiedenen ein neues steady state gebildet. Von hier aus sind die Auswirkungen oral verabreichter Purine sehr gut zu bestimmen.

4.3

Auswirkungen oral verabreichter Purine auf den Harnsäureplasmaspiegel

Die ersten Versuche der Belastung mit Purinen wurden schon früh unternommen, haben aber, wegen der Ungenauigkeit der Bestimmung der Harnsäure, nur noch historische Bedeutung.

4.31

Versuche mit RNS -Belastung

Hier seien zum Vergleich nur Arbeiten angeführt, die auch in der Basisdiät mit diesem Experiment vergleichbar sind.

Für die Belastung mit Purinen wird seit den ersten Arbeiten von NUGENT und TYLER 1959 (23) auf Hefe gewonnene RNS verwendet.

Die Kontrollgruppe in unserer Untersuchung erhielt ebenfalls RNS (aus Hefe) verabreicht. Die Ergebnisse, die wir erhielten, zeigen gute Übereinstimmung mit denen anderer Autoren, wie folgende Zusammenstellung bei jeweils 4g RNS Belastung pro Tag zeigt:

Untersucher	Jahr	P. Hsr. (mg%)	Diät	Belastungsdauer (Tage)
NUGENT et al (23)	1959	8,70	SD	3
NUGENT et al (24)	1965	7,40	SD	3 - 42 Langzeit-Mittelwert
WASLIEN et al (31)	1968	7,70	FD	5
BOWERING et al (4)	1969	9,20	FD	11
GRIEBSCH et al (13)	1970	7,75	FD	10
eigenes Ergebnis	1970	7,35	FD	13

Der Wert des Hyperuricämikers mit 10,05 mg% ist deutlich höher als die durchschnittlich angegebenen Werte. Es ist allerdings möglich, daß in der Untersuchung von BOWERING (4) (mit ihren etwas höheren Werten) auch solche Versuchspersonen mit einbezogen worden sind, die auf Purinbelastung genau so überschießend reagieren.

Wenn man weiter die errechneten Regressionen zwischen Purinbelastung, in diesem Fall RNS, und Harnsäureplasmaspiegel vergleicht, so zeigt sich ebenfalls eine gute Übereinstimmung:

Untersucher	Jahr	gefundene Regression (ml 100ml/gRNS)
WASLIEN et al (31)	1968	$Y = 4,84 + 0,65 \text{ (gRNS/VP)}$
CALLOWAY et al (6)	1969	$Y = 5,30 + 0,7 \text{ (gRNS/VP)}$
GRIEBSCH et al (13)	1970	$Y = 4,64 + 0,68 \text{ (gRNS/70kgKG)}$
eigenes Ergebnis	1970	$Y = 3,25 + 0,9 \text{ (gRNS/70kgKG)}$

Bei der von uns gefundenen Regression ist der Regressionskoeffizient aufgrund des niedrigeren Ausgangsniveaus, bedingt durch die längere purinfreie Vorperiode bei nahezu gleichen Maximalwerten unter der 4 gRNS-Belastung, etwas größer als bei den anderen Untersuchern. Dieser methodisch bedingte Unterschied hat keine besondere Bedeutung.

Zusammenfassend kann man sagen, daß der Einfluß von reiner RNS auf den Harnsäureplasmaspiegel gut untersucht ist und auch relativ gut voraussagbar ist. Die bei dieser Untersuchung als Kontrolle mit durchgeführte RNS-Belastung bestätigt die Ergebnisse der anderen Untersucher.

4.32

Versuch mit DNS

Über das Verhalten der Plasmaharnsäure unter DNS-Belastung liegen bisher praktisch keine Daten vor. In der Literatur ist nur ein Versuch von NUGENT (23) beschrieben, in dem einer Versuchsperson sowohl RNS wie auch DNS verabreicht wurde. Diese Purgabe erfolgte zu einer normalen Diät, die nach Möglichkeit nicht zuviel Purin enthalten sollte. Eine genaue Bilanzuntersuchung wurde dabei nicht durchgeführt, außerdem ging die Belastung nur über jeweils drei Tage, was zum Erreichen eines steady state nicht ausreicht.

NUGENT (23) fand, daß unter RNS (4g/Tag) der Harnsäureplasmaspiegel von 6,0 auf 8,7 mg% stieg. Bei DNS (4g/Tag) stieg er von 5,9 auf 7,1 mg%. Der Anstieg war mit 2,7 mg% bei RNS gegenüber 1,2 mg% bei DNS also mehr als doppelt so groß.

Diese Beobachtung konnte in unserer Studie bestätigt werden. Darüberhinaus ist es durch die spezielle Versuchsanordnung noch mög-

lich, weitere quantitative Aussagen zu machen und das Ergebnis durch den direkten Vergleich mit der RNS-Kontrollgruppe statistisch zu sichern.

Der unter 4g DNS pro Tag im steady state erreichte Harnsäureplasmaspiegel betrug im Mittelwert 4,94 mg% gegenüber 7,35 mg% bei 4 g RNS pro Tag. Der Harnsäureplasmaspiegel ist bei DNS gegenüber dem Ausgangswert um 1,9 mg% erhöht, bei der RNS hingegen steigt der Spiegel um 4,3 mg%. Dieser Unterschied ist, wie im Kapitel Statistik (3.2) gezeigt, signifikant. Das gleiche gilt für die Regressionsbeziehung: der Regressionskoeffizient ist mit 0,4 mg%/gDNS nicht einmal halb so groß wie 0,9 mg%/gRNS.

Der Hyperuricämiker liegt mit seinem Plasmaspiegel von 7,30 mg% zwar deutlich über dem Mittelwert von 4,94 mg% der Normalpersonen, die DNS verabreicht bekamen, aber andererseits noch weit unter dem Wert von 10,05 mg% des Hyperuricämitters, der RNS verabreicht bekam.

Bei nahezu gleichem Angebot an Purin-N in der Nahrung, was theoretisch einen gleichen Harnsäureplasmaspiegel zur Folge haben müßte, ist bei DNS also mit einem geringeren Harnsäureplasmaspiegel zu rechnen als bei RNS. Dieser Befund hat für Nahrungsmitteltabellen, in denen bisher lediglich der Gesamtpuringehalt angegeben wird, für die Diätetik der Gicht wesentliche Konsequenzen.

Nachdem erkennbar ist, daß Nahrungspurin je nach Herkunft und Zusammensetzung eine unterschiedliche Wertigkeit für den Harnsäurestoffwechsel hat, erhebt sich die Frage nach den Auswirkungen von purinhaltigen Stoffen überhaupt.

4.33

Versuche mit AMP/GMP

Purinkörper in der Nahrung kommen hauptsächlich in zwei chemischen Verbindungen vor als ADENIN (6-Amino-purin) und als GUANIN (2-amino-6-hydroxypurin). Sie liegen in der entsprechenden DESOXYRIBOSE bzw. RIBOSE-Verbindung vor.

Bei der in diesem Versuch verwendeten DNS ist das Verhältnis der Basen Adenin : Guanin wie 29 : 22, bei der RNS hingegen verhalten sich Adenin : Guanin wie 27 : 27 bzw. wie 1 : 1. Es sind nun Untersuchungen angestellt worden, ob bei Verabreichung von Adenin ein anderer Harnsäureplasmaspiegel auftritt als bei der Verabreichung von Guanin.

In der Arbeitsgruppe von ZÖLLNER und GRIEBSCH hat dies ORTNER (25) näher untersucht. Es wurde Adenosinmonophosphat (5-AMP) und Guanosinmonophosphat (5-GMP) zur oralen Purinbelastung verwendet. Es fand sich kein signifikanter Unterschied in der Auswirkung auf den Harnsäureplasmaspiegel. Der unterschiedliche Gehalt an AMP und GMP in der von uns verwendeten DNS erklärt also den Unterschied in der Auswirkung der DNS gegenüber der RNS auf den Harnsäureplasmaspiegel nicht.

Wie in der ausführlichen Untersuchung in der Dissertation von GLOGGENGIESSER (12) dargestellt ist, liegt bei oraler Belastung mit DNS auch die renale Harnsäureausscheidung niedriger als unter RNS-Belastung. Wenn man nun die Tatsache der geringeren Harnsäureplasmaspiegel und der geringeren Harnsäureausscheidung zusammen betrachtet, so gibt es dafür mehrere theoretische Erklärungsmöglichkeiten. Am wahrscheinlichsten ist, daß die DNS aufgrund ihrer stabileren Struktur, dem Aufbau der Doppelhelices, schwerer hydrolysierbar ist als die einsträngige RNS.

4.4

Hydrolyse und Resorption von Nukleinsäuren in der Nahrung

Daß nur etwa die Hälfte der in der Nahrung enthaltenen Purine als Harnsäure auch ausgeschieden wird, gibt ZÖLLNER 1957 (36) in Thannhausers Lehrbuch an. Die andere Hälfte wird zum größten Teil von den Bakterien des Darmes abgebaut, nur ein geringer Teil kann im Kot festgestellt werden.

Diese Tatsache ist physiologisch auch ohne weiteres zu verstehen, denn der menschliche Organismus ist zur Biosynthese sämtlicher Basen der Nukleinsäuren im großen Maßstab befähigt, und somit sind die Nukleinsäuren keine essentiellen Nahrungsbestandteile. LASKOWSKI 1971 (18) und RICHARDS und WYCKHOF 1971 (28) geben in ihren Arbeiten über die Nukleasen des Pankreas die biologische Bedeutung dieser Enzyme auch weniger als Verdauungsenzyme zur bestmöglichen Ausnutzung der angebotenen Nukleinsäuren für den Körper an, sondern sehen ihre wichtigste Aufgabe darin, die biologisch aktiven hochpolymeren körperfremden Nukleinsäuren in kleinere biologisch inaktive Stücke zu zerlegen. Man denke nur daran, daß Viren bis zu 50% aus Nukleinsäuren, meist RNS oder DNS bestehen.

Die Polynukleotide werden durch Nukleasen im Verdauungstrakt zu Mononukleotiden aufgespalten, die dann durch Nukleosidasen dephosphoryliert werden. Zur Resorption gelangen im wesentlichen Nukleoside, zum Teil auch freie Basen (LANG 1970 (17)).

SCHANKER und TOCCO 1962 (29) wiesen für Pyrimidin aktive Resorption im Dünndarm nach, für Purine wird eine solche Angabe nicht gemacht.

Die DNS bzw. RNS abbauenden Nukleasen zeigen gewisse Unterschiede, womit der unterschiedliche Harnsäureplasmaspiegel zum Teil erklärt werden kann.

Die RNase des Pankreas ist das mit am genauesten bekannte Enzym. Es ist leicht zu kristallisieren, ziemlich hitzefest und wurde als erstes Enzym synthetisch hergestellt. Es hat ein Molekulargewicht von 12700, die Primärstruktur besteht aus 124 Aminosäuren, auch die Sekundär- und Tertiärstruktur ist genau bekannt. Des weiteren sind Isoenzyme in anderen Geweben nachgewiesen worden.

Für diesen Zusammenhang sind die wichtigsten Eigenschaften, daß die RNase nicht zwischen zwei Purinnukleotiden spaltet, sondern nur zwischen Pyrimidin/Pyrimidin bzw. Pyrimidin/Purin-Nukleotiden. Das Enzym ist sehr spezifisch und wirkt nur auf RNS, wobei über zyklische 2'-3'-Phosphate an den terminalen Gruppen als Endprodukte der Reaktion 3'-Mononukleotide und an Purinbasen reiche Oligonukleotide entstehen (ZÖLLNER 1954 (35), RICHARDS und WYCKHOF neuere Übersicht 1971 (28)).

Über die Desoxyribonuklease des Pankreas, die DNase I, sind die Kenntnisse erst in letzter Zeit vervollständigt worden, seit die unterschiedlichen Angaben über die Spezifität, den Reaktionsablauf und die Reaktionsprodukte dadurch erklärt werden konnten, daß bei diesem Enzym je nach Art des Aktivators, in jedem Falle divalenter Ionen wie Mg^{++} , Ca^{++} , Co^{++} , Mn^{++} und ihrem jeweiligen Verhältnis zueinander die Spezifität unterschiedlich ist, sich die Spezifität während der Reaktion ändert, die Reaktionsprodukte den Bedingungen entsprechend auch bei gleichem Substrat verschieden sind (LASKOWSKI 1971, neuere Übersicht (18)).

Die DNase (die auch RNS hydrolysiert) ist eine spezifische Phosphodiesterase. Der Angriffspunkt ist an der 3'-Phosphorbindung, so daß 5'-Nukleotide entstehen. Entsprechend dem Vorhergesagten sind die entstehenden Oligonukleotide sehr unterschiedlich.

Bei der Dephosphorylierung der Mononukleotide findet sich ein weiterer Unterschied. DRUMMOND und YAMAMOTO 1971 (7) geben an, daß die 5'-Intestinal-Nukleosidase bei Ribosenukleotiden eine größere Reaktionsgeschwindigkeit hat als bei Desoxyribosenukleotiden.

Wenn man die verschiedenen Aspekte der Hydrolyse der Nukleinsäuren für ihre Bedeutung bei diesem Versuch zusammenfaßt, kann man sagen:

- Es ist eine stärkere Hydrolyse der RNS denkbar, weil an ihr sowohl die RNase wie auch die DNase beteiligt sind,
- Bei der DNS hingegen ist aufgrund der hohen Spezifität der RNase nur die DNase wirksam,
- Die DNS hat überhaupt eine stabilere Struktur und ist schwerer hydrolysierbar (Träger der Erbsubstanz!)(Aufbau in Doppelhelices)
- 5'-Ribosenukleotide werden schneller dephosphoryliert als Desoxyribosenukleotide.

Eine ungenügende Aktivierung der DNase ist bei dem großen Gehalt des in diesem Versuch für die Formeldiät verwendeten Milchpulvers an divalenten Ionen auszuschließen.

Abschließend zu diesem Kapitel soll noch ein Problem erwähnt werden, das mit unserem Versuch nicht geklärt werden kann.

DNS hat die Eigenschaft, bei 80 - 90° C zu "schmelzen", wie die Biochemiker die Tatsache nennen, daß durch die hohe Temperatur die Wasserstoffbrücken zwischen den Doppelsträngen der DNS gelöst werden und somit die DNS in Einzelsträngen vorliegt. Da bei diesem Versuch die DNS nicht hitzedenaturiert verabreicht wurde, läßt sich nur schwer abschätzen, welchen Einfluß DNS, die in gekochter oder gebratener Nahrung enthalten ist, auf den Harnsäureplasmaspiegel hat.

4.5

Auswirkungen von purinreichen Eiweißträgern auf die Plasmaharnsäure

Die gesamten Studien über den Metabolismus von Nahrungspurinen haben über das "klassische" Problem der Gicht hinaus eine neue hoch aktuelle Bedeutung erfahren. Um dem wachsenden Eiweißbedarf in der Welternährung begegnen zu können, sucht man nach neuen unkonventionellen Eiweißträgern. Hierfür kommen Mikroorganismen der verschiedensten Art in Frage, wie Algen, Hefen und Bakterien.

Dem Vorteil des "single cell protein" (SCP) die gute biologische Wertigkeit des Eiweißes, steht der gewaltige Nachteil des großen Gehalts an Nukleinsäuren der Mikroorganismen entgegen. Der Gehalt an Nukleinsäuren beträgt bei manchen Algenarten etwa 7%, bei Hefen liegt er höher, bei Bakterien sind mit etwa 13% zu rechnen. Die Prozentangabe bezieht sich auf das Trockengewicht.

Aus diesem Grund stehen bei der klinischen Testung dieser Eiweißträger neben der Verträglichkeit und der biologischen Wertigkeit die Auswirkungen auf den Harnsäureplasmaspiegel im Blickpunkt des Interesses. Von den Arbeiten über diesen Bereich seien hier

einige angeführt. So testete CALLOWAY 1963 (6) Algen, Hefen und Bakterien, ENDOZIEN 1969 (9) Hefe und Bakterien, WASLI 1970 (32) Algen und Hefen, ABRAHAMSON 1970 (1) handelsüblichen SCP, ohne Angabe, woraus es hergestellt ist. In unserer Klinik im Arbeitskreis um ZÖLLNER und GRIEBSCH führte PIX 1971 (26, 14) ein entsprechendes Ernährungsexperiment mit Algen durch.

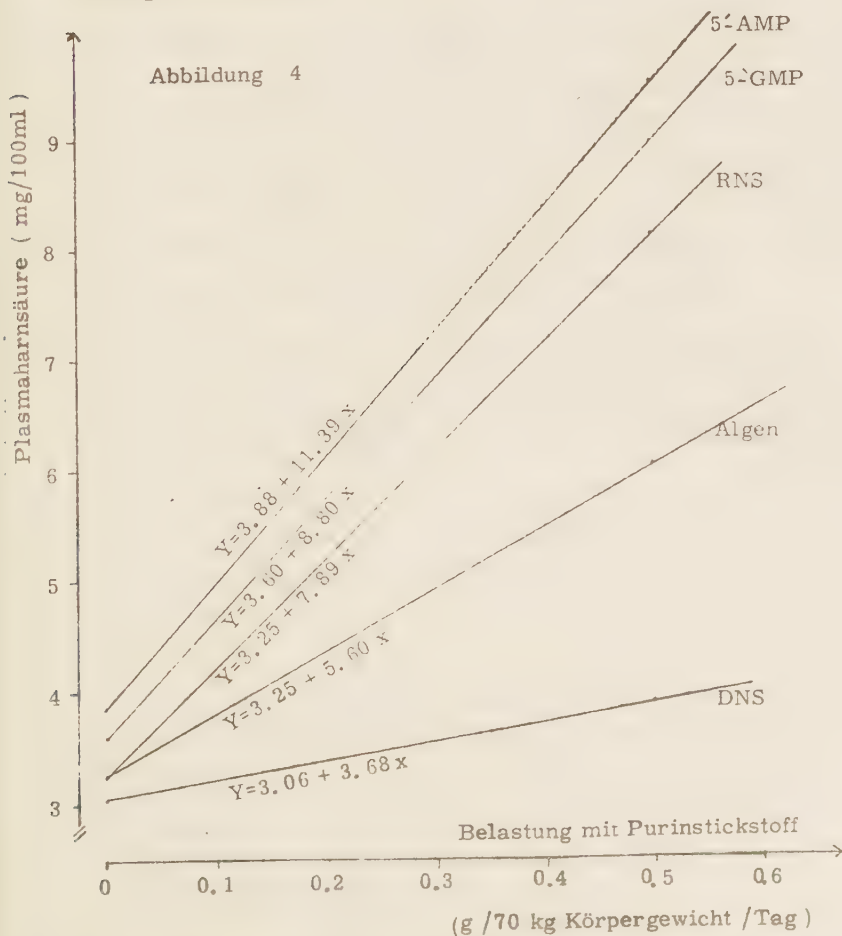
Das gemeinsame Resultat dieser Arbeiten ist, daß bei ausschließlicher Gabe von SCP schon bei Deckung des Eiweißminimums bei Normalpersonen pathologisch hohe Harnsäureplasmaspiegel erreicht werden. Die zumutbare Dauerbelastung wird übereinstimmend mit einer Nukleinsäuremenge von etwa 2 g RNS pro Tag angegeben, wobei die Harnsäureplasmaspiegel bei gesunden Normalpersonen noch im Bereich der Norm bleiben. Für Träger einer familiären latenten Hyperuricämie, wie die zwei in diesem Versuch beschriebenen Brüder, bedeutet eine solche Belastung jedoch schon die Gefahr der manifesten Hyperuricämie mit all ihren Risiken und Folgen.

Der im Moment am meisten erfolgversprechende Versuch, SCP für die menschliche Ernährung zu nutzen, ohne das Risiko der alimentären Hyperuricämie einzugehen, ist der der Kombination von SCP mit herkömmlichen Nahrungsmitteln zu einer biologisch besonders wertvollen Diät. Entsprechende Versuche wurden von KOFRANY und JEKAT (16) bereits beschrieben.

Wenn man die Ergebnisse der Versuche mit den einzelnen purinhaltigen Substanzen nochmals kurz zusammenfaßt, so läßt sich sagen, je stärker zerlegt in Purinnukleotide die Purine in der Nahrung angeboten werden, desto größer ist die Wirkung auf den Harnsäureplasmaspiegel. So zeigen die reinen Purinribotide AMP und GMP die stärkste Steigerung, reine RNS schon geringere, am geringsten fällt der Anstieg der Basenharnsäure bei Gabe von reiner DNS aus. Bei gleich-

zeitigem Angebot von DNS und RNS in der Nahrung, was normalerweise immer vorkommt, ist der Anstieg in seiner Größenordnung zwischen dem für RNS und dem für DNS zu erwarten. Dies wurde überprüft. Die Regressionen für die verschiedenen purinhaltigen Substanzen wurden auf Plasmaharnsäureanstieg pro g Purinstickstoff und ein standardisiertes Körpergewicht von 70kg umgerechnet. Für die Kombination von DNS/RNS wurden die Angaben von PEX (26) übernommen, der, wie bereits erwähnt, ein Ernährungsexperiment mit Algen durchführte.

Abbildung 4



Lineare Regressionen von verschiedenen purinhaltigen Substanzen, x = Abszisse g Purinstickstoff pro Tag

Y = Ordinate zu erwartender Harnsäureplasmaspiegel.

Die Regression für Algen-Purin-Stickstoff liegt in der Tat zwischen den Regressionen für RNS und DNS. Die hier verwendeten Algen hatten einen Gesamtpuringehalt von 497,6 mg Purin.-N pro 100 g bzw. sie enthielten 3,6 g RNS und 0,8 g DNS in 100 g.

Die in Abb. 4 gezeigten Regressionen machen deutlich, wie unbefriedigend die alleinige Angabe des Gesamtpuringehaltes in Nahrungsmitteltabellen ist, da der zu erwartende Einfluß auf den Harnsäureplasmaspiegel aus ihm nicht genau abzuleiten ist.

Besser wäre eine genaue quantitative Angabe des Gehaltes an den verschiedenen Nukleinsäuren, das das Verhältnis zwischen DNS und RNS in den einzelnen Nahrungsmitteln sehr verschieden ist und sich auch kein genereller Umrechnungsfaktor angeben läßt. Ein weiterer Nachteil ist es, daß bisher die Angabe Purinstickstoff sich auf 100 g Nahrungsmittel bezieht und nicht auf 100 kcal Nährwert, was beim Zusammenstellen einer Diät viel wichtiger ist.

Eine weitere Möglichkeit wäre, ähnlich dem Begriff der biologischen Wertigkeit beim Eiweiß, das **verwertbare Purin** als diejenige Purinmenge anzugeben, die den Harnsäureplasmaspiegel beeinflusst.

5.0 ZUSAMMENFASSUNG

Das Ziel dieser Arbeit war es, experimentell neue Daten über den Einfluß von Desoxyribonukleinsäure in der Nahrung auf den Harnsäureplasmaspiegel zu gewinnen. Außerdem wurde ein Vergleich dieser Ergebnisse mit denen in Publikationen anderer Autoren durchgeführt.

Die Experimente wurden an zwei Gruppen freiwilliger junger Versuchspersonen durchgeführt. Zu einer $\frac{1}{2}$ halbsynthetischen flüssigen purinfreien Formeldiät erhielten die Versuchspersonen genau definierte Mengen Desoxyribonukleinsäure bzw. zum Vergleich auch Ribonukleinsäure verabreicht.

Als Ergebnis dieser Versuche wurde festgestellt:

1. Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen dem Gehalt an Nahrungspurin und dem Harnsäureplasmaspiegel. Durch eine purinfreie Formeldiät läßt sich der Harnsäureplasmaspiegel senken, durch Gabe von purinhaltigen Substanzen wird er erhöht.
2. Desoxyribonukleinsäure hat einen signifikant geringeren Anstieg der Plasmaharnsäure zur Folge als Ribonukleinsäure. Dieser Befund konnte quantitativ erfaßt und statistisch gesichert werden.

Da Desoxyribonukleinsäure und Ribonukleinsäure in der Nahrung in wechselnden Mengen vorkommen, ist die alleinige Angabe des Gesamtpuringehaltes in Nahrungsmitteltabellen für Voraussagen des Harnsäureplasmaspiegels unzureichend. Es ist daher notwendig, in Zukunft bei der Diätetik der Gicht und der Harnsäuresteinleiden diese Befunde zu berücksichtigen.

6.9 LITERATURVERZEICHNIS

- (1) ABRAHAMSON, L. H.
HAMBRAEUS, L.
HOFVANDER, Y.
VAHLQUIST, B.

Single Cell Protein in
Clinical Testing
Nutr. Metabolism (1970)
im Druck
- (2) AHRENS jr.

Progress and Proceeding
in Nucleid Acids,
American Journal of clin. Nutr.
29 (1951) 336
- (3) BIEN, E. J., YÜ T. F.
BENEDICT, J. D.
GUTMAN, A. B. and
STETTEN, D. W.

The Relation of Dietary Nitrogen
Consumption to the Rate of Uric
Acid Synthesis in Normal and
Gouty Man
J. Clin. Invest. 32: 778 (1953)
- (4) BOWERING, J. .
CALLOWAY, D. H.
MARGEN, S. and
KAUFMANN N. A.

Dietary Protein Level and
Uric Acid Metabolism in
Normal Man
J. Nutrition, 100: 249-261 (1969)
- (5) BRØCHNER-MORTENSEN, K.

Acta. med. Scand. Suppl. 84 (1937)
- (6) CALLOWAY, D. H.

Safety of Single Cell Protein as
Evaluated by Human Feeding
Trials at the University of
California, Berkeley
FAO/WHO/UNICEF
Protein Advisory Group
1969 Meeting, Geneva
Document 2, 23/3
- (7) DRUMMOND, G. und
YAMAMOTO in:
BOYER et al (Hrsg.)

The Enzymes
3. Aufl. Band 4, Academic Press
New York 1971 345:
- (8) DU BOIS, D. und DU BOIS, E. F.

Nomogramm zur Bestimmung
der Körperoberfläche
Arch. intern. Med. 17, 863 (1916)
- (9) ENDOZIEN, J. C.

FAO/WHO/UNICEF
Protein Advisory Group
1969 Meeting Geneva
Document 2, 23/1

- (10) FOLIN J. Biol. Chem.
13, 469 (1913)
- (11) GEIGY, L.R. AG Documenta Geigy
Wissenschaftliche Tabellen
Basel Schweiz (1969)
- (12) GLOGGENGIESSER, B. Die renale Harnsäureausscheidung
bei oraler Belastung mit DNS und
RNS
Dissertation München, in Vorbereitung
- (13) GRIEBSCH, A. und Verhalten der Harnsäurespiegel
ZÖLLNER, N. im Plasma unter dosierter Zufuhr
von Nukleinsäuren
Verh. Dt. Ges. Inn. Med.
76 (1970) 849
- (14) GRIEBSCH, A. und Harnsäureplasmaspiegel und Harn-
ZÖLLNER, N. säureausscheidung bei Belastung
mit Algen, einer purinreichen
Eiweißquelle
Verh. Dt. Ges. Inn. Med. 77 (1971)
- (15) KARLSON, P. Kurzes Lehrbuch der Biochemie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
7. Aufl. 104 (1970)
- (16) KOFRANY, E. Zur Bestimmung der biologischen
JEKAT, F.K. Wertigkeit von Nahrungsproteinen.
XII Die Mischung von Ei mit Reis,
Mais, Soja und Algen.
Hoppe-Seylers Z., Physiol. Chem.
348, 84 (1967)
- (17) LANG, K. (Hrsg.) Biochemie der Ernährung
Dr. Dietrich Verlag Darmstadt (1970)
- (18) LASKOWSKI, M. in: The Enzymes
BOYER et al (Hrsg.) 3. Aufl., Band 4, Academic Press
New York, 345 (1971)
- (19) MACLACHLAN, M.J. and Effects of Food, Fast and Alcohol
RODAN, G.F. on Serum Uric Acid and Acute
Attacks of Gout.
Am. J. of Med. 42: 38 (1967)

- (31) WASLIEN, C. J.,
CALLOWAY, D. H. and
MARGEN, S.
Uric Acid Production in Men Fed
Graded Amounts of Egg Protein and
Yeast Nucleic Acid.
Am. J. clin. Nutr. 1 21 : 892 (1968)
- (32) WASLIEN, C. J.,
CALLOWAY, D. H.,
MARGEN, S. and
COSUA, F.
Uric Acid Levels in Men Fed Algae
and Yeast as Protein Sources
J. food Sci. 35, 294, (1970)
- (33) WILSON, D. A.,
BISHOP, C. and
TALBOTT, J. H.
A Fractorial Experiment to Test
the Effect of Various Types of Diets
on Urinary Acid Excretion of Normal
Human Subjects
J. appl. Physiol. 4, 560 (1952)
- (34) ZAHN in:
RAUEN et al (Hrsg.)
Taschenbuch der Biochemie
(Springer Verl. Berlin-Göttingen
Heidelberg-New York) 734 (1964)
- (35) ZÖLLNER, N.
Untersuchungen über Ribonuclease
Ihre Spezifität, quantitative Bestim-
mung und die Bedeutung der Bestim-
mung im Serum für die Kenntnis der
Krankheiten des Pancreas
Habilitationsschrift LMU München
1954
- (36) ZÖLLNER, N. (Hrsg.)
Thannhausers Lehrbuch des gesamten
Stoffwechsels
Thieme Verlag, Stuttgart 1957
- (37) ZÖLLNER, N.
Moderne Gichtprobleme, Ätiologie,
Pathogenese, Klinik
Ergeb. d. Inn. Med. u. Kinderheil-
kunde
Springer Verl. Bd. 14 : 321 (1960)
- (38) ZÖLLNER, N.
Eine einfache Modifikation der enzy-
matischen Harnsäurebestimmung
Normalwerte der deutschen Bevölke-
rung
Z. klin. Chem. 1. Jg., Heft 6 (1963) 178
- (39) ZÖLLNER, N.
Diät bei Gicht und Harnsäuresteinen
K. Thienemanns Verlag Stuttgart
1969

Zum Schluß der Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. W. Seitz für die Überlassung des Arbeitsplatzes im Labor der Klinik sowie die Übernahme des Koreferates herzlich danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. N. Zöllner für die Themenstellung sowie Herrn Dr. A. Griebisch für seine unentbehrliche Beratung und Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Des weiteren möchte ich mich nochmals bei den freiwilligen Versuchspersonen, die mit großem Verständnis die Strapazen des Versuchs ertragen haben und bei der Firma Luitpold-Werk in München, die mit einer Spende es ermöglichte, den Versuchspersonen eine Anerkennungsprämie auszuzahlen, bedanken.

LEBENS LAUF

Am 26. Februar 1945 wurde ich, Carl Peter Cornelius Souchay, als Sohn des Verlagskaufmanns Carl D. Souchay und seiner Ehefrau Dr. med. Eveline Souchay, geb. Theil geboren.

Die Volksschule besuchte ich in Landshut/Ndb. und in München. Anschließend besuchte ich das Wilhelmsgymnasium in München, wo ich im Juni 1965 die Reifeprüfung ablegte.

Nach dem Abitur galt mein Interesse zunächst der Naturwissenschaft. Im Wintersemester 1965 begann ich an der Technischen Hochschule in München das Studium der Physik. Im Mai 1967 legte ich die Diplomvorprüfung I. Teil in Physik ab.

Nach dem Sommersemester 1967 wechselte ich das Studienfach und begann im Wintersemester 1967 mit dem Studium der Medizin an der Universität München. Im Frühjahr 1968 legte ich die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Herbst 1969 das Physikum ab. Nach einem normalen klinischen Studium von 6 Semestern habe ich mich für den Herbst 1972 zum ärztlichen Staatsexamen gemeldet, welches ich am 18.12.72 mit der Gesamtnote 1 bestanden habe.

Mit der Anfertigung dieser Arbeit befaßte ich mich vom Herbst 1970 bis zum Sommer 1972.

